

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945.

THESE

N°

208

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

BOISGUERIN Louis-Alexandre-Fernand.

Né le 29 Avril 1917, à Lisleux (Cálvados).

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mars 1945.

LES IMPLANTATIONS SOUS-CUTANÉES D'HORMONES SEXUELLES

PRINCIPES - TECHNIQUE - MODE D'ACTION
INDICATIONS ET RÉSULTATS

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1945

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **BOISGUERIN.**

Prénoms : **Louis-Alexandre-Fernand.**

Date de soutenance : 21 mars 1945.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

BOISGUERIN (Louis-Alexandre-Fernand). — Les implantations sous-cutanées d'hormones sexuelles. — Principes. Technique. Mode d'action. Indications et résultats. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

BOISGUERIN (Louis-Alexandre-Fernand). — Les implantations sous-cutanées d'hormones sexuelles. — Principes. Technique. Mode d'action. Indications et résultats. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

BOISGUERIN (Louis-Alexandre-Fernand) — Les implantations sous-cutanées d'hormones sexuelles. — Principes. Technique. Mode d'action. Indications et résultats. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

BOISGUERIN (Louis-Alexandre-Fernand). — Les implantations sous-cutanées d'hormones sexuelles. — Principes. Technique. Mode d'action. Indications et résultats. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

BOISGUERIN Louis-Alexandre-Fernand.

Né le 29 Avril 1917, à Lisieux (Calvados).

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mars 1945.

LES IMPLANTATIONS SOUS-CUTANÉES D'HORMONES SEXUELLES

PRINCIPES - TECHNIQUE - MODE D'ACTION

INDICATIONS ET RÉSULTATS

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1945

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN BAUDOUTIN

ASSEESSEUR LÉON BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	N...
	FIESSINGER.
	HARVIER.
Clinique médicale propédeutique	P.-VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VILLARET.
Cliniques obstétricales	VINCENT (Cl.).
	LANTUEJOL.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale et Médecine du Travail	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri)
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*),
 RICHET (*Physiologie*), VERNE, (*Histologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER.		DE GENNES.
	N...		HAGUENAU.
Anatomie	DELARUE.	Médecine	LELONG.
pathologique .	Mlle GAUTHIER-	générale	LENEGRE.
	VILLARS.		MARCHAL.
Bactériologie ..	BONNET.		MOLLARET.
Chimie médicale .	N...		MOUQUIN.
	AMELINE.		SOULIE.
	FEVRE.	Médecine légale .	DESOILLE.
	FUNCK-		DIGONNET.
	BRENTANO.	Obstétrique ...	LACOMME.
Chirurgie	MENEGAUX.		SUREAU.
générale	PATEL.		N...
	SICARD.	Ophthalmologie ..	RENARD.
	N...	Oto-rhino-	
	N...	laryngologie ..	HALPHEN.
	N...	Parasitologie ..	LAVIER.
Histologie	BULLIARD.	Parasitologie	
Hydrologie	N...	coloniale	N...
Hygiène	N...	Pathologie	
	BARIETY.	expérimentale .	LEMAIRE.
	BERNARD (Et.).	Pharmacologie .	Mlle J. LEVY.
	BOULIN.		N...
Médecine	BROUET.	Physiologie	N...
générale	CACHERA.	Physiologie	
	COSTE.	médicale	DESGREZ (H.)
	DELAY.	Thérapeutique ..	TURPIN.
	GARCIN.	Urologie	COUVELAIRE

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale .	GATELLIER.	Clinique O. R. L.	HALPHEN.
	DE GAUDART		
	D'ALLAINES.		
Clinique obstétricale . . .	ECALLE.	Clinique médicale }	ALAJOUANINE.
			CHEVALLIER.
			LAROCHE Guy.
			MOREAU.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture	LELONG	Stomatologie	DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX-		
	LEBARD.		

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef . . A. HAHN.
Bibliothécaires Mmes DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

*Qu'ils trouvent ici l'expression
de mon affectueuse gratitude pour
les privations qu'ils se sont imposées
pour moi.*

A MON GRAND-PERE

A MON FRERE

Mort pour la France.

A MA FEMME

A MON FILS

A MA FILLE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

ET A

MADAME ET MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BENARD

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

*En témoignage de notre profonde
gratitude.*

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR BINET.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE GENNES.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DIGONNET.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COVELAIRE.
MONSIEUR LE DOCTEUR CLEISZ.
MONSIEUR LE DOCTEUR DEGOS.

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE CAEN

MONSIEUR LE DOCTEUR G. DESBOUIS.

In memoriam.

MONSIEUR LE DOCTEUR MORICE.
MONSIEUR LE DOCTEUR L. GUIBE.
MONSIEUR LE DOCTEUR P. GUIBE.
MONSIEUR LE DOCTEUR NAVARRE.
MONSIEUR LE DOCTEUR CHAPERON.
MONSIEUR LE DOCTEUR LECORNU.
MONSIEUR LE DOCTEUR Jacques LEROY.

*Qui m'ont toujours témoigné la
plus grande bienveillance et aux-
quels je désire donner cette mar-
que de mon respectueux attache-
ment.*

INTRODUCTION

L'implantation sous-cutanée est devenue une méthode courante d'administration des hormones sexuelles. Elle assure un apport régulier d'hormones, évite les injections renouvelées, et surtout permet, pour une activité donnée, de réduire les doses totales administrées. Ce fractionnement des doses serait bien entendu irréalisable par les injections ou même l'administration orale. Enfin les récents progrès techniques font de l'implantation sous-cutanée une méthode des plus simples et des plus bénignes. Tous ces avantages font penser que dans un avenir très rapproché, cette méthode d'administration se répandra encore davantage. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de reprendre, en une étude d'ensemble, non pas les indications thérapeutiques et les résultats des implantations d'hormone, de nombreuses observations nous ayant déjà renseignés sur ce point, mais les bases théoriques et expérimentales sur lesquelles se fonde la méthode, la préparation des comprimés à implanter, la technique de l'implantation, les effets obtenus, c'est-à-dire la vitesse de résorption selon la constitution chimique, la densité, la forme et le lieu d'implantation. Enfin nous dirons un mot de ces suspensions de cristaux, qui paraissent peut-être appelées à remplacer les comprimés, et dont le maniement est encore plus simple que la greffe.

Nous nous sommes volontairement limité aux hormones sexuelles œstrogènes et androgènes, en laissant

de côté le chapitre des implantations de cortine de synthèse dans la maladie d'Addison. La question est en effet en elle-même si développée, qu'elle constitue la matière d'un travail très complet. L'utilisation des implants d'hormones sexuelles en gynécologie et en endocrinologie offre à elle seule un tel intérêt qu'elle justifie une étude particulière.

Mais la méthode que nous exposons ici n'est pas encore parfaite, et ne saurait mettre un point final aux recherches en thérapeutique hormonale. De plus, cette méthode des implantations n'est applicable qu'aux hormones de la série des stéroïdes. Il reste donc à résoudre le problème de la préparation, sous une forme peu résorbable, des hormones hydrosolubles, telles par exemple que l'hormone antéhypophysaire, et qui dans l'état actuel des connaissances n'est pas utilisable en implants. Ainsi se compléterait la gamme des hormones utilisables en greffes sous-cutanées, dont nous nous proposons de montrer la valeur dans les pages qui vont suivre.

LES BASES THEORIQUES ET EXPERIMENTALES DES IMPLANTATIONS SOUS-CUTANÉES D'HORMONES

La plupart des hormones connues sont rapidement utilisées, détruites et éliminées dans l'organisme : ces propriétés sont en rapport direct avec leur activité thérapeutique. Ces faits ont d'abord été constatés pour l'hormone ovarienne. ALLEN et DOISY, dès 1924, et MARRIAN et PARKES en 1929, ont montré sur le rat qu'une certaine dose d'extrait ovarien était plus active lorsqu'elle était administrée en petites doses qu'en une forte dose unique. Mais en clinique il est impossible de réaliser un tel fractionnement, qui comporterait un nombre considérable d'injections fréquemment renouvelées.

Depuis ces expériences fondamentales, des recherches ont été effectuées dans différentes directions pour élever l'activité des hormones sexuelles. C'est ainsi que MIESCHER et ses collaborateurs, PARKES, LAQUEUR, ont étudié différents solvants, divers modes d'application, intra-vaginale, intra-utérine, percutanée, sous-cutanée, entérale, sublinguale, etc... Mais surtout on en vint à utiliser l'ester de l'hormone folliculaire, qui est encore aujourd'hui, à la base de l'hormonothérapie sexuelle. BUTENANDT, en 1931, avait montré que l'ester de la folliculine avait une action retardée. SCHOLLER fut le premier à utiliser en clinique une hormone folliculaire estérifiée, le benzoate d'œstradiol (ou Progynon B), le dipropionate d'œstradiol, ou ovocyline P. Par la suite,

SCHOLLER et ses collaborateurs, RUCICKA et MIESCHER, devaient montrer que l'ester de l'hormone mâle était également plus actif. Ces hormones sexuelles estérifiées paraissent posséder la propriété de retarder l'élimination urinaire et par conséquent d'amplifier leur potentiel d'activité.

On a encore cherché par d'autres voies à rendre aussi actives que possible de petites doses d'hormone, et d'en prolonger l'efficacité. Ainsi STRAUB, sur des rats infantiles, put montrer que l'injection continue intra-veineuse de 2,5 U. Souris de folliculine avait le même effet qu'une dose dix fois plus élevée, mais administrée par voie intra-musculaire. Mais on n'ignorait pas que cette méthode, déjà difficile sur le plan expérimental, ne pouvait être transposée à la clinique humaine : ce qui donna tout son intérêt aux expériences de BROCK et DRUCKEY, qui placèrent de petits cristaux d'hormone folliculaire inclus dans des sacs de collodion, dans la cavité péritonéale de rats castrés, et constatèrent que l'effet oestrogène se poursuivait pendant plus d'un an.

Les expériences de DEANESLY et PARKES furent décisives pour leur transposition en clinique humaine. A Paris en 1937 ces auteurs firent une communication montrant que l'implantation sous-cutanée d'un petit cristal solide d'oestrone dont le poids n'excédait pas 2 mg., pouvait féminiser pendant plus de trois mois le plumage du coq de la race Legghorn. Les observations de ces deux auteurs concernant un grand nombre d'implantations de cristaux d'hormones mâles et femelles constituaient un grand progrès et rapprochaient l'hormonothérapie de l'activité glandulaire normale. Le cristal, sous forme d'un dépôt hormonal concentré, libère un flot continu et lent de substance active, qui se déverse dans la circulation et assure ainsi une action permanente qu'aucune thérapeutique n'avait jusqu'ici pu réaliser.

SCHOLLER et GEHRKE, en 1938, confirmèrent, dans des expériences réalisées sur une grande échelle, les affirmations de DEANESLY et de PARKES, et démontrèrent de leur côté quel était le mode de résorption de l'hormone. Une dose unique d'hormone ne détermine qu'une action déterminée, qui, selon la substance, atteint un optimum avec une quantité donnée. Une augmentation de cette dose unique n'élève pas considérablement l'action, mais la prolonge simplement quelque peu. Le surplus, à la suite de modifications chimiques, réduction, ou liaison, passe dans l'urine et est éliminé sans être utilisé. Ce phénomène a été décrit par SCHOLLER et GEHRKE sous le nom de « Ueberlaufprinzip », et les grandes quantités d'hormone inutilisables ont été désignées par le terme de « Sättigungsdosis », dose de saturation.

Le mode d'application de l'implantation d'hormone en cristaux ou comprimés séparés, « Pellets » des Anglo-Américains, assure un apport régulier et continu d'hormone, sans dose superflue, le taux hormonal demeurant constant sans dépasser la dose de saturation. SCHOLLER et GEHRKE ont pu montrer, par le test de la crête de chapon, que l'injection unique d'une solution huileuse de propionate de testostérone comparée à l'action de la même dose donnée sous forme de cristaux, s'éliminait dans la proportion de 85 %, sans être utilisée.

En fractionnant la dose de saturation et par des injections renouvelées, l'utilisation a été considérablement augmentée, et a atteint 35 % de l'action de l'implantation de cristal. Ces auteurs en conclurent que l'administration idéale serait en clinique une injection continue, avec fractionnement infinitésimal tel que l'assure l'ovaire lui-même; cette réalisation est évidemment impossible.



Ainsi, les expériences ont nettement montré la supériorité d'une dose très fractionnée sur cette même dose administrée en une seule fois. Et même étant admis le principe du fractionnement, celui-ci devrait être poussé à l'extrême pour que, pour une quantité d'hormone donnée, l'activité soit élevée au maximum. Il restait donc à trouver une méthode commode de libération continue et très faible de substance active. L'expérimentation orienta rapidement vers l'implantation d'hormone cristallisée, dont nous rappellerons la préparation dans les pages qui vont suivre.

PREPARATION DES CRISTAUX A IMPLANTER

Dans les premières expériences d'implantations, par DEANESLY et SCHOLLER entre autres, on utilisait des cristaux isolés les uns des autres, tels qu'on les isolait de la solution après précipitation : par exemple un cristal d'œstradiol de 1 mg. 2. Mais bientôt les auteurs américains utilisèrent des comprimés ou « pellets », comprimés préparés à partir de la substance hormone cristallisée pure, et pressée dans des moules. Ces pellets ont la forme d'un disque ou d'un cylindre, et ont un poids variant de 10 mg. à plusieurs centaines de mg., VEST a implanté chez des sujets atteints d'hypogénitalisme des comprimés de testostérone de 800 mg.

Mais l'implantation de tels comprimés nécessite une véritable opération chirurgicale. Sous anesthésie locale, la peau doit être incisée sur 1 cm. 5 et refermée sur l'implant par une suture ou des agrafes. Bien que le plus souvent la cicatrisation se fasse par première intention, il peut également survenir une forte réaction locale, même en l'absence de toute infection, de sorte que le comprimé est rejeté à travers la plaie rouverte secondairement. C'est à HARTMANN que l'on doit les premières tentatives pour réduire les dimensions des comprimés et utiliser de petits cylindres allongés rappelant la mine d'un crayon, et susceptibles d'être introduits sans intervention chirurgicale, par une simple aiguille creuse sous la peau. C. MULLER utilise cette méthode depuis quatre ans. Les premiers essais ont été faits avec une

simple presse à comprimés, telle qu'on s'en sert dans les analyses chimiques; seul le tube a été remplacé par un moule creux de 2 mm. L'appareil que devait ultérieurement employer BISKIND reposait sur le même principe, et préparait sans difficulté des comprimés en forme de mines de crayon; mais au cours de cette préparation on perdait une assez grande quantité de substance cristallisée pure, et on cassait encore un certain nombre de comprimés en les faisant sortir du moule et en les implantant.

C'est pourquoi C. MULLER chercha à fabriquer des cylindres d'hormone de divers calibres en employant une méthode simple et rapide. Il lui parut inutile de construire un nouvel appareil, et il utilisa un outillage tout fait qu'il se borna à adapter à ses besoins. Il employa une machine à faire les œillets, telle qu'on s'en sert pour les cuirs. Mais la table de la presse fut munie d'une ouverture à laquelle s'adaptèrent des matrices de différents calibres, 0 mm. 8, 1 mm., 1 mm. 1, et 2 mm. Le maniement de cet appareil d'une structure extrêmement simple, demande cependant une certaine habitude, car si on appuie trop faiblement, la mine se rompt à sa sortie de la matrice, ou au cours de l'implantation; si la pression est trop forte ou trop brusque, le piston se coince dans le tube, par suite des particules qui ont pénétré dans les structures de l'appareil. La pression chauffe l'appareil; or un certain degré de température est nécessaire pour agglomérer les micro-cristaux en un corps aussi homogène et solide que possible. Mais si la chaleur est excessive, les particules superficielles d'hormone cristallisée risquent de fondre, ce qui coince le piston dans la matrice. Pour éviter de telles « pannes » et les pertes de substance pure qu'elles provoquent, on préconise d'employer d'abord des produits moins précieux, par exemple la cholestérine, et de ne passer à la confection des comprimés d'hormone que lorsqu'on aura réussi en grande série des cylindres de cholestérine. La

fabrication de mines de moins d'un mm. de diamètre est difficile, et n'est possible qu'avec une longueur ne dépassant pas 3 mm. Les mines plus longues se brisent. En ne dépassant pas ce calibre, on réussit à implanter le nombre nécessaire de comprimés pour que la dose totale soit atteinte. Avec un diamètre de 2 mm. on peut faire assez facilement des mines d'une longueur allant jusqu'à 5 mm.

Est-il utile d'ajouter que toute cette fabrication se fait dans la plus parfaite asepsie. L'hormone cristallisée doit être stérile, les différentes pièces de la presse, les instruments, doivent être stérilisés à sec.

C. MULLER a pensé qu'en préparant les comprimés sans précaution, mais en les stérilisant par la suite, la fabrication en serait facilitée. Il a donc entrepris une série d'expériences d'abord sur des comprimés de cholestérine préparés avec un instrument souillé, puis il les a stérilisés à la vapeur à 120°, ce qui a supprimé à peu près totalement les germes. En élevant la température à 130-150°, la stérilisation était parfaite, mais les comprimés ont fondu. Mais comme le point de fusion de l'hormone cristallisée est plus élevé que celui de la cholestérine, il est probable que la stérilisation des comprimés tout préparés est chose possible. MULLER ne l'a pas tentée pour ne pas gaspiller d'hormone pure.

Ces presses n'ont d'ailleurs aucun intérêt pratique, et ce n'est pas au médecin de préparer les comprimés dont il a besoin, et qu'il trouve dorénavant dans l'industrie, à vrai dire en quantité encore trop restreinte pour que l'utilisation en soit faite aussi largement qu'on pourrait le souhaiter. Certains auteurs pensent que le procédé n'est pas encore mûr pour la pratique courante, et qu'il nécessite encore des expériences cliniques étendues, en particulier pour en préciser les indications endocriniennes.

TECHNIQUE DE L'IMPLANTATION

L'implantation des comprimés en forme de mines est très simple. On nettoie la peau sur un petit disque et on la badigeonne avec de la teinture d'iode. Le point de piqûre est anesthésié avec une petite injection de novocaïne.

La canule creuse qui sert aux implantations est garnie d'une ou plusieurs mines, de telle sorte que celles-ci pénètrent dans l'extrémité libre de la canule, et que la première mine à implanter soit visible, mais qu'elle dégage cependant toute la partie biseautée de l'aiguille. Le trocart mousse fixé à la partie inférieure est poussé jusqu'à la mine. Celle-ci ne doit pas glisser à frottement serré dans l'aiguille, mais y être au large, afin de ne pas nécessiter une trop forte pression qui, au moment de la charge ou de l'implantation, risquerait de la morceler. Par ailleurs, elle ne doit pas être trop lâche dans le tube, car dès que l'aiguille serait inclinée, la mine risquerait de tomber. On estime ainsi que pour une mine de 2 mm. de calibre il faut une aiguille d'une ouverture de 2 mm. 2. On la fait pénétrer dans la peau en la présentant perpendiculairement et si possible en direction horizontale, afin d'éviter la chute de la mine hors du tube. DESMAREST a conseillé l'insufflation préalable qui décolle les tissus et ménage une loge sous-cutanée propre à recevoir le comprimé. En même temps qu'on retire lentement l'aiguille, on pousse le trocart en avant; ainsi la mine est insérée sous la peau. On

comprime légèrement le point d'injection s'il saigne, et on le recouvre d'un leucoplaste.

*
**

Le lieu d'implantation varie suivant les auteurs. C. MULLER choisit la face externe de la cuisse et fait ses implantations sous-cutanées. SCHREUS préconise la partie inférieure droite de l'abdomen, GIESEN le pli sous-mammaire. BARIÉTY la région dorsale postérieure, un peu en dehors et au dessous de la pointe de l'omoplate gauche. Une des questions les plus importantes soulevées par la pratique de ces implantations est celle de la réaction locale des tissus. GEIST et ses collaborateurs ont traité une série de cas par l'implantation de comprimés pesant de 25 à 50 mg. 23 à 238 jours après l'implantation, ces auteurs ont prélevé le tissu environnant la greffe hormonale et l'ont étudié au point de vue histologique. Les comprimés étaient complètement entourés d'une capsule fibreuse, dont l'épaisseur dépendait de la durée de l'implantation. Ces comprimés avaient conservé leur forme et leur consistance primitive, et se séparaient facilement de la capsule fibreuse; celle-ci était formée de plusieurs couches concentriques. La couche interne, en contact avec le comprimé, était elle-même formée de deux zones : l'une, interne, composée de une à trois couches de cellules éosinophiles, allongées et minces, et une zone conjonctive hyalinisée, contenant des lymphocytes détruits et quelques grosses cellules de type phagocytes. Venaient ensuite, en direction de l'extérieur, une zone assez large, composée de tissu conjonctif hyalinisé, infiltré de nombreuses cellules rondes, petites, pressées les unes contre les autres, de type lymphocytes, puis des plasmazellen, des fibroblastes, quelques leucocytes et quelques cellules géantes. La couche la plus externe consistait en une bande relativement étroite de tissus fibreux hyalinisé, qui contenait des

vaisseaux lymphatiques, et quelques très rares vaisseaux sanguins. Le tissu graisseux environnant était œdématié, et contenait de rares lymphocytes et quelques cellules géantes. Les téguments sus-jacents étaient normaux.

Ainsi la réaction tissulaire est une réaction typique non spécifique de corps étranger. Malgré l'opinion de quelques auteurs, cette réaction tissulaire n'est pas complètement indépendante de la constitution chimique de l'implant. Les petits comprimés ou les mines d'hormone libre, œstrone, œstradiol, testostérone, sont remarquablement bien tolérés. On ne trouve pour ainsi dire aucune capsule autour des cristaux solitaires d'hormone libre, mais de simples formations, des tubercules petits et nodulaires. D'après la plupart des observations, il semble que toute réaction tissulaire fasse défaut devant la greffe de cristaux d'hormone libre ne dépassant pas 10 mg., alors qu'on l'observe régulièrement à la suite d'injections de solutions huileuses d'esters hormonaux. Il est d'ailleurs admis que cette réaction est due surtout au solvant huileux, généralement l'huile de sésame.

La substance pure des esters paraît moins bien tolérée par les tissus. Sur 100 greffes, C. MÜLLER a observé dans deux cas une réaction tissulaire intense, bien qu'aseptique, aboutissant à l'expulsion du cristal; dans les deux cas il s'agissait de comprimés de 25 mg. de propionate de testostérone.

On n'observe jamais de réaction néoplasique, même si la greffe persiste un an et davantage. Les expériences des auteurs américains sur l'animal en ont donné la preuve renouvelée.

Les opinions divergent encore sur le rôle de la capsule quant à la régularité de la résorption. Certains auteurs pensent qu'au fur et à mesure que cette capsule se développe et s'épaissit, le nombre d'unités-temps d'hormone libérées diminue et que la résorption finit

par cesser complètement, un résidu d'implant plus ou moins volumineux demeurant intact dans la capsule. D'autres auteurs, au nombre desquels nous citerons FORBES et SCHREUS, pensent au contraire qu'il se produit une résorption parfaitement régulière. Pour FORBES, la courbe est horizontale au cours de la résorption de 90 % de la substance implantée, et ne redescend que pour les derniers 10 %, dont la résorption prend un tiers du temps nécessaire au temps de résorption des premiers 90 %.

Le sexe de l'hormone greffée ne paraît pas avoir d'influence sur sa résorption. Des cristaux de substance œstrogène ont été résorbés dans le même temps par des animaux mâles castrés ou intacts que par des animaux femelles, normaux ou castrés. Ainsi la résorption paraît indépendante du besoin, de la demande de l'organisme en la substance greffée.



Quant à la vitesse de résorption des implants, elle paraît dépendre de la constitution chimique, de la forme et de l'épaisseur du comprimé, enfin du lieu d'implantation.

Constitution chimique. — DEANESLY, puis plus tard FORBES ont montré par des expériences sur l'animal, que la vitesse de résorption variait beaucoup selon l'hormone. FORBES a utilisé dans ses expériences des comprimés cylindriques du poids de 6 à 10 mg., et d'un diamètre de 1 mm. 07. A divers intervalles après l'implantation, il a retiré le comprimé de sa loge sous-cutanée et a déterminé sa perte de poids. La durée de résorption, jusqu'à disparition de 90 % de la greffe, a été, en jours, pour les différentes hormones :

désoxycorticostérone	27
testostérone	31

méthyltestostérone	36
stilboestrol	51
propionate de testostérone	61
progestérone	88

Le fait d'employer les esters au lieu de l'hormone libre ralentit la vitesse de résorption d'environ 50 %.

Si nous détaillons les données apportés par les différents auteurs, nous voyons que SCHOLLER par exemple, implantant à un chapon 2 mg. de testostérone, trouve une vitesse quotidienne de résorption de 100 gamma, la même dose de propionate de testostérone n'étant résorbée qu'à la vitesse de 60 gamma par jour. DEANESLY, toujours sur le chapon, a implanté 2 à 3 mg. d'œstrone, et a constaté une résorption quotidienne de 25 gamma. FORBES, expérimentant sur le rat, auquel il a greffé 6 à 10 mg. de stilboestrol, a fixé la résorption quotidienne entre 0,3 et 3,6 gamma. LIPSCHUTZ et VARGAS constatent chez le cobaye que 21 mg. 2 de dipropionate d'œstradiol sont résorbés à la vitesse de 58 gamma par jour, la dose de 16 mg. 9 à la vitesse de 56 gamma, 19 mg. 2 à la vitesse de 11 gamma par jour. La greffe de 11 mg. de propionate de testostérone sur la souris donne une résorption que KOCHAKIAN a fixée à 122 gamma, contre 180 gamma par jour si la dose est portée à 22 mg. MARK et BISKIND sur le rat, trouvent une résorption de 7 gamma 7 pour des doses d'œstrone de 1 mg. 1 à 3 mg. 7; une vitesse de 8 gamma 5 par jour pour une dose de 2 mg. 7 à 3 mg. 7 de benzoate d'œstradiol, une vitesse de 59 gamma par jour pour une dose de 2 mg. 7 à 3 mg. 3 de cette même hormone. BISKIND, greffant 1 mg. 1 à 1 mg. 8 d'œstradiol chez le rat, trouve une vitesse quotidienne de résorption de 11 gamma. VEST, utilisant chez le singe des sels de testostérone, trouve pour la dose de 333 mg. une résorption quotidienne de 2 mg., pour la dose de 348 mg., 1 mg. 9, pour la dose de 166 mg. 5 une résorption de 1 mg. 4

enfin pour 243 mg., 4 mg. 7. Ces deux dernières séries de chiffres concernant le propionate de testostérone.

Les précisions sont évidemment plus rares quant à la résorption chez l'homme. SCHREUS, chez une série de malades ayant reçu des comprimés de propionate de testostérone de 100 mg., les a prélevés à des périodes variant entre 2 et 120 jours après l'implantation, et a trouvé une résorption quotidienne de 0 mg. 0455 à 0 mg. 833, en moyenne 0 mg. 407. Dans la plupart des cas, la résorption a été remarquablement régulière. Sur 3 pilules implantées, d'un poids de 25 mg., et prélevées deux après 35 jours et l'une après 27 jours, SCHREUS a calculé que la résorption quotidienne était dans les deux premiers cas de 0 mg. 17 à 0 mg. 2, et de 0 mg. 22 dans le troisième.

Les divergences de vitesse de résorption pour une même hormone suivant les auteurs doivent provenir de ce que la forme des comprimés implantés a été variable d'une expérience à l'autre, et surtout que la densité de l'implant n'était pas la même dans tous les cas.



Forme et densité des comprimés. — Il est évident que l'étendue de la surface du comprimé en conditionne la résorption. Aussi la forme sphérique serait-elle idéale pour assurer, pour un volume donné, la plus grande surface possible, donc la plus grande résorption. SCHREUS a établi la formule mathématique suivante :

$$R = \frac{S}{d} \cdot c$$

R représentant la vitesse de résorption, S la surface du comprimé, d sa densité, et c une constante dépendante de la constitution de l'implant. Nous n'entrerons pas dans le détail des calculs de cet auteur, qui mon-

trent que la résorption est proportionnelle à la surface effective du comprimé, la constitution chimique du comprimé ayant son influence.



Lieu de l'implantation. — Peu d'auteurs ont étudié l'influence de ce facteur sur la vitesse de résorption du comprimé hormonal implanté. Certains n'ont pas trouvé de différences appréciables, que l'implantation soit sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-splénique. CUTULY a constaté que l'implantation dans la chambre antérieure de l'œil ne donnait pas de résultats différents de la greffe sous-cutanée. Par contre, d'autres auteurs ont établi un rapport certain entre la vitesse de résorption et les conditions locales de vascularisation. Dans ses expériences sur le singe, VEST a trouvé des résultats particulièrement bons lorsque les comprimés étaient greffés dans l'épiploon, la résorption étant plus rapide et la capsule formée moins importante que lorsque la greffe était intra-musculaire.

C. MULLER a pu dans deux cas prélever les cristaux implantés et en déterminer la vitesse de résorption. Un comprimé de 25 mg. de propionate de testostérone expulsé spontanément de son lit sous-cutané au bout de trois semaines à la suite d'une forte réaction tissulaire, avait perdu quotidiennement 0 mg. 11. Dans un autre implant de propionate de testostérone pesant 25 mg., qui avait dû être retiré au bout de 5 semaines, l'absorption quotidienne avait été de 0 mg. 09. Mais il s'agissait d'un comprimé particulièrement dense, ce qui explique ce rythme particulièrement lent.

MODE D'ACTION

Le mode d'action des greffes de cristaux d'hormone correspond bien à l'heureuse expression que lui a appliquée C. MULLER : « prothèse glandulaire ». Comme l'organe intact, dont la fonction est ici remplacée par l'implant, par exemple remplacement de l'ovaire par une greffe d'œstradiol chez une femme castrée, le cristal d'hormone déverse dans l'organisme, de façon continue et à des doses infinitésimales pour chaque seconde, des doses physiologiques de substance active. Mais l'infériorité de l'implant hormonal sur l'organe lui-même est qu'il reste en dehors du système endocrinien et de ses interréactions. Abstraction faite de cette absence de retentissement des autres glandes sur cette glande de prothèse, et qui empêche que la résorption ne se fasse à la demande de l'organisme, mais de façon continue, quels que soient les besoins, l'implant assure régulièrement son rôle, mais en donnant une quantité d'hormone relativement élevée. Ce qui n'est pas sans inconvénients, bien qu'on doive reconnaître que les autres modes d'administration soient encore plus brusques et introduisent des doses encore plus élevées. D'autre part il ne faut pas oublier que l'organisme assure par diverses voies la neutralisation des excédents de substances actives, dans le cas qui nous occupe les hormones. Ses moyens de lutte comprennent des réactions chimiques, la production d'anti-hormones, des modifications des seuils d'élimination, etc... C'est ce qui explique les excellents résultats thérapeutiques obtenus par cette méthode, de

« prothèse glandulaire ». D'ailleurs la posologie des hormones est encore mal définie, aussi bien pour les greffes que pour les injections ou l'administration per os. A l'inverse de ce qui se produit avec les substances galéniques, les hormones ne peuvent se situer exactement comme des agents provoquant l'excitation ou l'action au niveau des organes récepteurs. Leur mode d'action est beaucoup plus indirect, il réclame souvent un temps de latence plus ou moins prolongé. L'hormone administrée agit sur la totalité de l'appareil endocrinien, qui à son tour retentit sur le jeu complexe de la régulation hormonale. On connaît en particulier les réactions que déclenchent directement les hormones administrées sur le métabolisme général. Cette intrication des effets rend la posologie extrêmement délicate, et nous ne pouvons guère fixer de doses physiologiques. On peut simplement dire, surtout en tenant compte des effets obtenus avec les implantations d'hormone, que des doses extrêmement faibles, de quelques gamma par jour, suffisent à surmonter des manifestations pathologiques et à faire disparaître de nombreux symptômes. La méthode des greffes est surtout efficace lorsque les doses greffées sont très faibles et, s'il le faut, renouvelées; les comprimés volumineux déversant dans l'organisme plusieurs mg. par jour ne correspondent pas aux besoins physiologiques normaux. Ces surdoses risquent d'amener un état de saturation néfaste, une surcharge et un surmenage du foie, une prolifération intense de l'endomètre risquant de provoquer des hémorragies. Enfin la possibilité d'une action cancérigène ne doit pas être perdue de vue.

LES SUSPENSIONS CRISTALLOIDES D'HORMONE

Nous ne voulons pas terminer cette étude sans exposer une méthode qui tend à remplacer l'implantation de cristaux d'hormone, dont les inconvénients restent sérieux, mais qui ne paraît pas encore avoir fait ses preuves. C'est à RICHARDS, SPRUTH et RUSSEL que l'on doit des essais tendant à remplacer l'implantation de cristaux hormonaux solides par des injections de suspension de minuscules cristaux. Celles-ci auraient présenté les avantages de la greffe, c'est-à-dire une résorption lente et régulière, d'autre part elles n'en auraient pas eu les inconvénients, nécessité d'une intervention chirurgicale, risque d'infection, etc... Sur des souris et des rats castrés, ces auteurs ont montré que des suspensions aqueuses et huileuses de très fins cristaux d'hormone (œstradiol) injectées par voie sous-cutanée étaient beaucoup plus longtemps actives que les solutions huileuses. FREED et GREENHILL ont réalisé dans ce sens quelques expériences cliniques, au cours desquelles des suspensions aqueuses furent surtout utilisées et considérées comme actives. Cependant, le milieu aqueux est rapidement résorbé, et les cristaux sont déposés dans les tissus. Etant donnée la finesse des cristaux, l'injection peut se faire avec une aiguille ordinaire. Le procédé a donc sur les injections de solutions huileuses l'avantage d'une action beaucoup plus prolongée, avec meilleure utilisation de la substance hormonale; c'est un mode d'introduction simple et pratique avec le minimum de traumatisme et de risque d'infection. Mais vis-

à-vis des implantations de comprimés hormonaux, cette méthode a le désavantage d'une action beaucoup plus brève. La vitesse de résorption, nous l'avons vu, dépend de la surface du corps introduit. Plus cette surface sera proportionnellement grande, plus la résorption sera rapide. Dans les suspensions de cristaux, cette condition est particulièrement défavorable. Pour les quelques mg. introduits, la surface est extrêmement importante, et la résorption en est accélérée. DEANESLY en 1937, et SCHOLLER et GEHRKE en 1938, avaient montré que la durée d'action d'une suspension aqueuse d'hormone cristallisée n'était pas supérieure à celle d'une injection huileuse. VON WATTENWYL, sur des expériences cliniques, a trouvé plutôt une accélération de la résorption qu'un allongement vis-à-vis des injections huileuses. En utilisant la provocation de l'œstrus chez le rat, on a pu établir que l'action de la suspension était plus intense et plus rapide que la solution huileuse, à quantité d'hormone égale, et qu'on ne pouvait ainsi obtenir une prolongation de l'action. D'ailleurs une action retardée de la suspension cristalloïde n'est peut-être pas souhaitable, car il serait impossible, comme on le fait pour les comprimés hormonaux, de retirer la greffe si l'action était trop intense, ou inopportune.

La méthode des suspensions cristalloïdes n'est donc pas au point, et ne saurait en l'état actuel des choses remplacer la greffe des comprimés hormonaux qui, malgré ses imperfections, demeure un mode d'administration des plus intéressants, parce que se rapprochant le plus des conditions physiologiques de la sécrétion hormonale.

INDICATIONS ET RESULTATS DES IMPLANTATIONS D'HORMONE

Le but de notre travail était surtout de montrer quelles étaient les bases physiologiques d'une méthode nouvelle administration d'hormone en endocrinologie et en gynécologie, et d'en exposer l'actuelle technique et le mode d'action. C'est donc très rapidement que nous énumérerons les indications principales des inclusions d'hormones sexuelles.

Gynécologie. — Le propionate de testostérone en implants sous-cutanés donne de bons résultats dans certaines métrorragies d'apparence fonctionnelle au voisinage de la ménopause. Dans le cancer inopérable du sein, la méthode peut rendre quelques services, amener la sédation temporaire des algies. On l'a utilisée avec succès dans les hypertrophies mammaires, les fibromes utérins, les endométrioses.

L'œstradiol en greffes sous-cutanées paraît efficace chez la femme ovariectomisée, dans la ménopause physiologique ou chirurgicale. Si l'utérus est conservé, VARANGOT conseille de lui associer l'administration rythmée de progestérone, afin d'éviter les hémorragies. Cet auteur ne pratique que de très petites greffes, ne dépassant pas 25 mg., et les renouvelle s'il y a lieu.

Endocrinologie. — Nous limitant ici aux hormones sexuelles, nous laissons donc de côté l'important chapi-

tre de la maladie d'Addison et de son traitement par les implants de cortine de synthèse. Nous ne retiendrons donc que quelques applications majeures du propionate ou de l'acétate de testostérone.

L'action dynamogénique de l'hormone mâle chez les sujets senescents a fait l'objet de nombreuses observations depuis les premiers travaux de BROWN-SÉQUARD.

AMELINE n'a obtenu qu'une amélioration légère et transitoire.

BINET a été plus heureux dans ses travaux et il nous a paru intéressant de citer la magnifique observation que fit cet auteur en 1942 à l'hôpital Necker.

Il s'agissait d'un sujet âgé de 88 ans présentant une faiblesse physique extrême, ne pouvant ni se tenir debout, ni étant soutenu diriger ses pas. Les réflexes rotuliens étaient conservés, les achilléens non trouvés. Les réflexes cutanés plantaires en flexion.

On notait une incontinence inconstante des urines et des matières, et un psychisme très ralenti.

Cet auteur, implanta dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi thoracique huit « pellets » de 100 mg. de propionate de testostérone.

Trois semaines après on observait la régression de l'impotence musculaire, la disparition des troubles sphinctériens, une augmentation notable du poids, l'amélioration de la formule sanguine et une remarquable transformation du psychisme. En effet ce vieillard qui était incapable de lire un journal et encore moins de le commenter, réclama des lectures diverses en particulier des livres de voyage, fut capable de mener honorablement une partie de « dames » jusqu'au bout et fit l'admiration de son entourage par sa véritable résurrection physique et psychique.

Dans une autre observation non moins remarquable

L. BINET et BOURLIÈRES ont montré l'étroit parallélisme entre l'augmentation des échanges respiratoires et l'amélioration globale due à l'implantation de testostérone chez les sujets âgés.

Le 2 mars 1944 ces auteurs ont pratiqué chez un sujet masculin âgé de 85 ans dont l'asthénie physique et psychique était considérable une implantation de 700 milligrammes de testostérone.

Ce sujet dont les échanges respiratoires étaient suivis depuis 3 ans vit son état physique et son comportement psycho-moteur considérablement améliorés.

Amélioration qui dura 2 mois.

Or il est remarquable de constater que l'augmentation du métabolisme fut strictement parallèle à l'amélioration clinique et qu'elle prit fin en même temps qu'elle.

Le tableau suivant établi par ces auteurs en collaboration avec Mlle BOCHET montre l'effondrement progressif des échanges respiratoires pendant les deux dernières années et leur nette et transitoire amélioration après l'implantation.

Dates	Ventilation	Métabolisme basal cal.	Dépense de fond cal.
15-4-1942	429	30	1.040
11-5-1942	402	27,5	1.985
8-2-1944	393	26	870
21-2-1944	297	24	835
9-3-1944	Implantation de 700 mg. de Testostérone.		
27-3-1944	391	28	970
12-4-1944	426	30	1.060
29-4-1944	369	29	1.030
3-6-1944	262	23,5	820
17-6-1944	309	24	840

Avec les sujets castrés on a pu constater l'action remarquable des « Pellets ».

En effet : chez un eunuque, une greffe de 100 mg. de testostérone a eu une action supérieure à l'injection fractionnée et répartie en cinq mois de 1.240 mg. d'acétate de testostérone.

TURPAULT a traité trois cas d'hyperthyroïdie par des implantations de testostérone; il a obtenu deux bons résultats. Citons enfin, traités par ce même auteur, un cas d'hypotrophie et une tuberculose hémoptysique.

Dans tous les cas, même chez les vieilles femmes, la testostérone a eu un effet aphrodisiaque très net.

La grande majorité des auteurs qui ont suivi des cas assez nombreux pour en tirer des conclusions générales, signale des différences individuelles très importantes d'un malade à l'autre.

CONCLUSIONS

I. — L'expérimentation et la clinique ont montré qu'en hormonothérapie sexuelle des doses faibles, mais multiples et renouvelées, étaient plus efficaces qu'une dose unique les totalisant. En pratique, l'administration des hormones doit tendre à se rapprocher des conditions physiologiques de la sécrétion glandulaire, qui, continue, est fractionnée de façon infinitésimale. Comme il est impossible de pratiquer autant d'injections ou d'administrer autant de comprimés qu'il serait nécessaire pour assurer un apport hormonal faible mais constant, on a eu recours à l'implantation sous-cutanée de comprimés, dont la destruction lente remplace la sécrétion normale de la glande défaillante, et qui se rapproche de l'injection continue idéale.

II. — Les implants sont constitués par des cristaux d'hormone comprimés en disques ou, mieux, en cylindres rappelant les mines de crayon, d'un diamètre de 0 mm. 8 à 2 mm., d'une longueur de 2 à 5 mm., d'un poids variant de 10 à plusieurs centaines de mg., la dose totale étant obtenue par l'emploi du nombre voulu de comprimés.

III. — La technique de l'implantation est des plus simples : dans la peau aseptisée et anesthésiée on fait pénétrer perpendiculairement l'aiguille creuse garnie des comprimés à implanter, qui sont poussés sous la peau par un trocart mousse. Le lieu d'implantation peut être la face externe de la cuisse, la partie inférieure

droite de l'abdomen, le pli sous-mammaire, la région dorsale postérieure en dehors et au dessous de la pointe de l'omoplate gauche.

IV. — Le comprimé inclus se recouvre, comme tout corps étranger d'une capsule fibreuse, dont l'épaisseur conditionnerait la résorption de l'hormone cristallisée, et dont la présence est fonction de la nature chimique et du volume de la substance greffée. Cependant certaines observations semblent prouver que la résorption est continue et régulière jusqu'à épuisement de 90 % de la substance active, tout en restant fonction de la densité du comprimé inclus.

V. — L'implantation sous-cutanée d'hormone, véritable « prothèse glandulaire », a pour avantage de se rapprocher de la fonction normale de l'organe défaillant, bien que manqueront toujours les interréactions qui font du système endocrinien un tout physiologique. Les risques de surdose sont diminués par la neutralisation qu'assure l'organisme grâce aux réactions chimiques, à la production d'anti-hormones, aux modifications des seuils d'élimination.

VI. — Les implantations sous-cutanées d'hormone cristallisée trouvent leurs indications chaque fois qu'une action faible et durable, quasi-physiologique, est souhaitée pour carence ou hyperactivité de la glande sexuelle ou de ses antagonistes : ménopause spontanée ou chirurgicale, hyperplasie mammaire, fibrome utérin, endométrioses, etc...

Vu, le Doyen :

BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :

BENARD

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- AMELINE. — Résultats éloignés de quelques inclusions hormonales.
(*Soc. Endocrinol.*, 27 janvier 1944).
- BARIÉTY. — Implantations sous-cutanées d'hormones synthétiques.
(*Paris Méd.*, 30 novembre 1942, p. 359).
- BISHOP (P.). — *Brit. Med. Journ.*, I, 1938, p. 939.
- BISKIND (G.-R.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, LXV, p. 212, 1939.
— *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, XLIII, p. 259, 1940; XLVI,
p. 452, 1941.
- BISKIND (G.-R.), MARK (J.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, LXV,
p. 212, 1939.
- BISKIND (G.-R.), ESCAMILLA (R.-F.), LISSER (H.). — *Endocrinology*,
XXVIII, p. 217, 1941.
- BISKIND (G.-R.), MEYER (M.-A.). — *Am. Journ. Clin. Endocrinol.*,
I, p. 38, 1941.
- BROCK (N.), DRUCKREY (H.). — *Klin. Woch.*, XVII, p. 23, 1938.
- CUTULY (E.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, XLV, p. 659, 1940.
- DEANESLY (R.). — Les Hormones Sexuelles Herrmann C^o éd. Paris,
1938. *Lancet* CCXXXV, p. 6002, 1938.
- DEANESLY (R.), PARKES (A.-S.). — *Proc. Roy. Soc.*, CXXIV, p. 279,
1937.
— *Lancet*, II, p. 606, 1938.
- DÉSMAREST, FERRIER. — Une nouvelle technique pour les inclusions
hormonales. (*Acad. Chir.*, 25 novembre 1942).

- FERIN. — Les implantations oestrogènes chez la femme ovariectomisée. (*Soc. d'Endocrinol.*, 27 janvier 1944).
- FORBES (T.-R.). — *Endocrinology*, XXIX, p. 70, 1941.
- GEIST (S.-H.), WALTER (R.-I.), SALMON (U.-J.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, XLIII, p. 712, 1940.
- DE GENNE. — Les implantations hormonales. (*Soc. d'Endocrinol.*, 27 janvier 1944).
- GIESEN (W.). — *Klin. Woch.*, 32-33, p. 516, 1943.
- HARTMANN. — *Endocrinology*, XXVI, p. 449, 1940.
- KOCHAKIAN (C.-D.). — *Endocrinology*, XXVI, p. 54, 1940; XXVIII, p. 474, 1941.
- LIPSCHITZ (A.). — *Endocrinology*, I, p. 1313, 1939.
- MARK (J.). — *Endocrinology*, XXVIII, p. 465, 1941.
- MARK (J.), BISKIND (G.-A.). — *Endocrinology*, XXVI, p. 444, 1940; XXVIII, p. 465, 1941.
- MORICARD (F.). — Activité comparée d'injections de testostérone, de greffes cristallines de testostérone et de greffes testiculaires de nouveau-né chez un eunuque. (*Soc. d'Endocrinol.*, 27 janvier 1944).
- MULLER (C.). — Therapeutische Erfahrungen mit der Implantation von Reinsubstanz östrogener und androgener Hormone. (Kristallimplantation). (*Schweiz. Med. Wochenschrift*, 24 juin 1944, p. 671).
- NOBLE (R.-L.). — *Lancet*, CCXXXV, p. 192, 1938.
- PARKES (A.-S.), ZÜCKERMANN (S.). — *Amer. J. Physiol.*, XCIII, p. 16, 1938.
- PUJOL. — Analyse de quelques travaux récents sur la vitesse de résorption des implants sous-cutanés d'hormone. (*Soc. Méd. Chir. Pharm. Toulouse*, janvier 1944).
- RICHARDS (R.-K.), SPIRITH (H.-C.), RUSSEL (M.-K.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, XLVIII, p. 401, 1941.
- SCHOELLER (W.), GEHRKE (M.). — *Klin. Woch.*, XX, p. 694, 1938.

- SCHREUS (H.-Th.). — *Kin. Woch.*, 42-43, p. 650, 1943.
- THORN (G.-W.), ENGEL (L.-L.), EISENBERG (H.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, LXIV, p. 155, 1939.
- TURPAULT. — Implantations sous-cutanées d'hormone surtout testostérone. (*Soc. d'Endocrinol.*, 27 janvier 1944).
- VARANGOT, JENDIDIER. — Utilisation de l'oestradiol en implantation sous-cutanée. (*Soc. d'Endocrinol.*, 27 janvier 1944).
- VEST (S.-A.). — *Endocrinology*, XXVIII, p. 257, 1941.
- VEST (S.-A.), DREW (J.-A.), LANGWORTHY (O.-R.). — *Endocrinology*, XXVII, p. 455, 1940; XXVIII, p. 257, 1941.
- VEST (S.-A.), HOWARD (J.-E.). — *Journ. Am. Med. Assoc.*, CXIII, p. 1869, 1939.
- ZUCKERMANN (A.), PARKES (A.-S.). — *Lancet*, I, p. 242, 1936.
- VORONOFF (Serge). — Greffe des gl. endocrines, la méthode, la technique, les résultats. Paris, G. Doïn, 1939, in-8°, XII.
- BINET et VERLIAC. — Les effets de l'implantation sous-cutanée de comprimés de propionate de testostérone chez un vieillard. (*C. R. Académie des Sciences*, 29 mars 1943).
- Action thérapeutique du testostérone chez les sujets âgés. (*La Médecine*, septembre 1943, n° 9, p. 15).
- BINET et BOURLIÈRES. — Modification des échanges respiratoires après implantation de comprimés de propionate de testostérone chez des sujets senescents. Académie des Sciences, 27 novembre 1944.
- LOEWY (A.) et RICHTER (P.-F.). — *Arch. F. Anat. u. physiol.*, 1899, p. 175.
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	11
LES BASES THÉORIQUES ET EXPÉRIMENTALES DES IMPLANTATIONS SOUS-CUTANÉES D'HORMONES	13
PRÉPARATION DES CRISTAUX A IMPLANTER	17
TECHNIQUE DE L'IMPLANTATION	21
MODE D'ACTION	29
LES SUSPENSIONS CRISTALLOÏDES D'HORMONE	31
INDICATIONS ET RÉSULTATS DES IMPLANTATIONS D'HORMONE	33
CONCLUSIONS	37
BIBLIOGRAPHIE	39
